

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

1462

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien DANIELOU

Né le 28 Octobre 1914 à Quimperlé (Finistère)

**DU RHUME BANAL
A L'INFLUENZA ÉPIDÉMIQUE**

Président de Thèse : M. BINET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien DANIELOU

Né le 28 Octobre 1914 à Quimperlé (Finistère)

DU RHUME BANAL A L'INFLUENZA ÉPIDÉMIQUE

Président de Thèse : M. BINET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE.
ladies de l'encéphale.....	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	LENCRMANT.
Clinique des maladies infectieuses.....	VELTER.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANNIN.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements.....	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	HARVIER.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	TROISIER.
Clinique propédeutique.....	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose.....	LAUBRY.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	CLOVIS VINCENT.
dulte	N...
Clinique cardiologique	HAZARD.
Clinique de neuro-chirurgie	MULON.
Assistance Médico-Sociale.....	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

Professeurs sans chaire..



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
Pathologie médicale BARIETY.
Pathologie médicale..... BENARD HENRI.
Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
Bactériologie..... BONNET.
Pathologie médicale..... BOULIN.
Pathologie médicale BROUET.
Histologie BULLIARD.
Pathologie médicale..... CACHERA.
Anatomie CORDIER.
Pathologie médicale COSTE.
Physique DOGNON.
Urologie FEY.
Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
Parasitologie GALLIARD.
Bactériologie GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie GAYET.
Pathologie médicale..... DE GENNES.
Histologie GIROUD.
Pathologie médicale..... HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
Hygiène JOANNON.

MM.

Obstétrique LACOMME.
Obstétrique LANTUEJOU.
Pathologie médicale..... LAROCHE GU.
Parasitologie LAVIER.
Pathologie médicale LELONG.
Pathologie expérimentale LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
Pharmacologie Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENS.
Pathologie chirurgicale . MÉNÉGAUX.
Pathologie médicale..... MOLLARET
Pathologie médicale..... MOREAU.
Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
Pathologie médicale..... MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale.. PETIT LUT.
Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
Obstétrique PORTES.
Ophtalmologie RENARD.
Physiologie RICHET.
Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
Pathologie médicale..... TURPIN.
Obstétrique VIGNES.
Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
Pharmacologie BUSQUET.
Physiologie CHAILLEY-BERT
Obstétrique GUENIOT.
Pathologie chirurgicale . HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
Obstétrique LE LORIER.
Parasitologie NEVEU-LEMAIRE
Pathologie chirurgicale . SCHWARTZ.
Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VALLERY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médicale

MM.

BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

MM.

ECALLE
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie
Puériculture

CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

*Faible témoignage de ma
gratitude et de ma grande af-
fection pour leur dévouement
infini.*

A MES FRERE ET SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

DOCTEURS A. CAULA, H. TAHIER, A. GOARIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR BINET

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury. Hommage très respectueux.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE NAVALE DE BREST

MONSIEUR LE MÉDECIN-CHEF DAOULAS

MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL BARGE

MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL CHABRILLAT

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

MONSIEUR LE DOCTEUR BLOCH

MONSIEUR LE DOCTEUR GANDY

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELAND (*in memoriam*)

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. BONNET-ROY

Oto-rhino Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Michel

*Qui nous a toujours conseillé
et entouré de sa sollicitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DU HAVRE

Internat

HOPITAL PASTEUR :

MONSIEUR LE DOCTEUR PORCHERON

MONSIEUR LE DOCTEUR OUVRY

HOPITAL GÉNÉRAL :

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGEZ

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVAL

INTRODUCTION

Le problème de la grippe épidémique après avoir passé par une multiplicité de phases, au cours desquelles le problème pathogénique semblait n'avoir jamais été résolu est entré depuis quelques années dans la période où les conceptions peuvent être mieux précisées grâce aux perfections des méthodes de laboratoire.

Les recherches sur les virus filtrants si elles n'ont pas permis l'isolement du virus spécifique d'une manière absolue ont du moins permis de constater à la fois son existence et le rôle qu'il joue dans l'étiologie de l'influenza. Le rhume proprement dit pose des problèmes étiologiques au moins aussi complexes que ceux soulevés par l'influenza. Le virus spécifique du rhume banal a du moins été cultivé et c'est à la comparaison entre la spécificité des virus respectifs du rhume et de l'influenza que nous voulons consacrer les pages qui vont suivre.

Si dans l'état actuel de nos connaissances il ne semble pas possible de dégager d'une telle étude des conclusions thérapeutiques, il nous sera tout au moins permis d'envisager par analogie quelles seront dans ce domaine les possibilités de demain.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La grippe est une maladie qui nous est connue depuis le XII^e siècle, mais le souvenir en France reste surtout de l'épidémie de 1889 et de celle plus meurtrière de 1918 qui fit ce qu'on ignore habituellement, plus de 15 millions de victimes, c'est-à-dire autant que la guerre mondiale.

Elle a surtout sévi sur nos troupes et principalement sur nos rapatriés d'Allemagne après l'armistice.

Les épidémies de grippe sont rares en France, et une erreur du public consiste à croire qu'il y en a tous les ans. Cela tient à ce que toutes les bronchites et laryngites saisonnières sont désignées sous le nom de grippe. Ces affections saisonnières, dues le plus souvent au pneumocoque, essentiellement récidivantes, n'ont rien à faire avec la grippe, maladie infectieuse, contagieuse, épidémique et immunisante.

L'épidémie de 1918, bien qu'on l'ait appelée « Grippe Espagnole » avait sévi en Allemagne et en Au-

triche, passé la Suisse, envahi la France et, de là, passant la mer atteint l'Amérique.

La plupart des épidémies connues de grippe ont toujours évolué de l'est à l'ouest.

Il semble bien qu'en 1935, il y ait eu une réelle épidémie de grippe et non de simple affection saisonnière. Le cas de grippe, maladie à déclaration facultative, déclarée au mois de janvier 1935 est de 61 et les cas de broncho-pneumonies et pneumonies de 571. Ce chiffre passe en février 1935 à 213 pour la grippe et 899 pour les pneumonies et broncho pneumonies, diminue ensuite en mars et en avril et subit une légère recrudescence en mai.

De nombreuses écoles sont obligées de fermer et dans les casernes, la maladie se propage.

Tandis que l'épidémie de 1918 avait été très meurtrière parce qu'elle attaquait surtout les rapatriés d'Allemagne, sous alimentés et surmenés, l'épidémie de 1934-1935 est au contraire, assez bénigne.

La grippe est causée par un virus très probablement filtrant, transmissible à l'animal et qui prédispose l'organisme aux complications causées par les saprophytes habituels et hôtes de notre organisme, le staphylocoque, le pneumocoque, le streptocoque et le coccobacille de Pfeiffer qu'on a pu considérer à tort comme agent spécifique de la maladie.

La grippe confère l'immunité : les vieillards l'ayant eue en 1889 n'ont pas la grippe en 1918. Ceux qui l'ont eue en 1918 ne sont pas atteints même en foyer épidémique en 1935.

Dans un groupe d'Indochinois tous les individus sont atteints de grippe au début de l'épidémie en 1918 dans une ville du Jura, six mois après, la grippe sévit dans la population civile entièrement atteinte, pas un seul Indochinois n'est touché.

Une autre notion est importante à connaître : tout ce qui débilite l'organisme le prédispose à l'affection.

Les grandes épidémies succèdent toujours à une disette dans l'antiquité, une grande guerre en 1918, une crise économique en 1889 et en 1935.

De nos jours, les années 1890 et 1918 marquent dans l'histoire scientifique de la grippe, une étape importante, ses atteintes innombrables ont servi de point de départ à une foule de travaux.

CHAPITRE II

CONCEPTIONS DE LA GRIPPE APRES LES TRAVAUX DE PFEIFFER

Le problème de la pathogénie de la grippe épidémique ou influenza a passé par plusieurs phases.

Après l'avènement de la bactériologie, il est légitime de supposer une origine microbienne au fléau qui a tous les caractères d'une maladie infectieuse et d'en chercher sous le microscope, l'agent causal. La grande épidémie de 1889-1890 en apporte l'occasion. C'est alors que P. Pfeiffer, élève de Robert Koch et directeur du département scientifique de l'Institut de Breslau pour les maladies infectieuses, découvre avec une très grande fréquence et en énorme quantité dans les sécrétions naso-pharyngées des malades ainsi que dans les lésions broncho-pulmonaires trouvées à l'autopsie un microbe spécial jusqu'alors inconnu. C'est un très petit bacille qui ne garde pas le gram et qui ne se développe pas sur les milieux de culture usuels, mais

qu'il réussit à cultiver en ajoutant à ces milieux du sang ou plus précisément de l'hémoglobine.

Même dans les formes légères et ambulatoires de l'influenza, toujours accompagnées d'un catarrhe nasal plus ou moins net, distinct seulement du rhume banal par l'élévation de la température et l'intensité des troubles généraux, Pfeiffer trouve ce bacille dans la sécrétion nasale, mêlé à d'autres organismes mais en nombre prédominant. Plus tard il étudiera tous les rhumes récents qui se présenteront à son observation mais y cherchera sans le retrouver le bacille découvert par lui pendant l'épidémie de grippe ; la sécrétion du rhume banal lui paraît au contraire remarquablement pauvre en bactéries, presque stérile.

Pfeiffer ne trouve pas ce bacille dans le sang des malades et le compare au streptocoque de l'érysipèle dont le passage dans la circulation est exceptionnel. C'est à une intoxication par des toxines et non à une infection sanguine qu'il attribue les symptômes généraux de l'influenza.

Il tente vainement de transmettre la maladie humaine aux animaux, souris, rats, cobayes, lapins, porcs, chiens, chats et singes par des injections intratrachéales, intra-pulmonaires ou intra-veineuses de cultures pures de ce bacille. Les animaux peuvent montrer des signes d'intoxication auxquels ils résistent ou ils succombent, mais aucun d'eux, même parmi les singes, ne présente le tableau véritable de l'influenza. Les cobayes et en particulier les souris supportent des quantités relativement énormes de bacilles; même

après une injection intra-péritonéale, elles meurent seulement quand elles ont reçu la sixième partie de la dose mortelle pour le lapin. Cependant comme le bacille ne se rencontrait pas dans les produits d'expectoration des sujets non grippés et que d'autre part chez le singe on obtenait la maladie la plus comparable à la grippe humaine, ce nouveau micro-organisme, *B. hemophilus influenza*, plus justement nommé Bacille de Pfeiffer, devient pour ce chercheur l'agent causal de la maladie.

A sa suite, toute une pléiade de chercheurs tant en Allemagne qu'à l'étranger, confirmèrent cette découverte et apportèrent des faits nouveaux permettant d'envisager sous un jour nouveau le problème étiologique de l'influenza. Cependant cette spécificité ne tardait pas à être mise en doute.

CHAPITRE III

LA CONCEPTION DU VIRUS FILTRANT FACTEUR PATHOGENIQUE

Nous allons examiner quelles sont les recherches expérimentales qui aboutissent à la conception suivante : L'agent causal de l'influenza est un virus filtrant. C'est environ trente ans plus tard au cours de la pandémie grippale de 1918-1919, qu'en dépit de l'importance incontestable du bacille de Pfeiffer dans la maladie son rôle primordial exclusif est mis en doute et que les objections surgissent.

Ce bacille, en dehors de toute épidémie de grippe, est trouvé chez des sujets sains, chez des tuberculeux, dans la rougeole, dans la coqueluche ; il apparaît comme l'agent responsable d'un certain nombre de pneumonies, de broncho-pneumonies, de méningites et de septicémies qu'aucun symptôme de grippe n'accompagne. Chez les grippés authentiques, très souvent il n'a pas été trouvé. Les conditions de la recherche

important, il est vrai, grandement au succès : les milieux de cultureensemencés au lit même des malades donnent un résultat positif dans 91 % des cas ;ensemencés seulement trois heures après la récolte des excréments, ils ne donnent plus que 30 % de succès et, si l'intervalle atteint vingt-quatre heures, le résultat est toujours négatif.

Kruse, de Stuttgart, est le premier avec Selter à émettre l'opinion que le bacille de Pfeiffer n'est qu'un facteur d'infection secondaire et que l'agent causal de l'influenza appartient au groupe des virus filtrants.

Pour le démontrer expérimentalement, Selter en 1918 filtre sur Berkefeld le produit des lavages de la gorge de cinq malades et pulvérise ce filtrat reconnu bactériologiquement pur, dans la pièce où il se tient avec son assistante. Tous deux, à 20 cm. de l'appareil et pendant une demi-minute inhalent le liquide pulvérisé. Le lendemain, après dix sept heures d'incubation, Selter a sans fièvre un rhume avec céphalalgie qui s'éteint le soir même, son assistante présente des symptômes analogues mais notablement plus accentués. Peu après, Charle Nicolle et Charles Lebaillly exécutèrent leurs travaux. Voici la technique employée par ces auteurs et par ceux qui les ont suivis dans cette voie :

Les crachats des grippés sont recueillis stérilement, puis additionnés d'une certaine quantité d'eau physiologique (10 volumes), on défibrine, on homogénéise, on agite le tout dans un flacon stérile contenant des billes de verre, on peut soit laisser décan-

ter et recueillir le liquide surnageant, soit centrifuger, à la condition de centrifuger à faible vitesse et pendant une minute et demie, même technique pour le liquide pleural et pour le sang. Le sang doit être prélevé le premier ou le second jour de la maladie et toujours dans des cas très graves. Les crachats peuvent être pris jusqu'au sixième jour.

Les bougies employées sont suivant les pays, des bougies Chamberland L 4₃ ou Berkefeld N.

L'expérimentation sur les petits animaux, n'a donné aucun résultat. Chez le singe et chez l'homme elle a permis de reproduire une affection analogue.

Voici les faits :

Les crachats d'un malade atteint de grippe non compliquée sont filtrés et inoculés à deux sujets de bonne volonté ; l'un (22 ans) en reçoit 4 centimètres cubes sous la peau, l'autre (30 ans) en reçoit 6 centimètres cubes dans les veines, le premier tombe malade au sixième jour et présente les symptômes classiques de la grippe : début brusque, céphalée, courbature générale, catarrhe oculo-nasale. Les températures prises seulement le matin, ont été le premier jour de 39°, le second de 38°, le troisième de 37°5, deux jours plus tard, le malade est entièrement rétabli.

Les auteurs prirent comme témoin un singe qui reçut en injection sous-conjonctivale et par instillation nasale des crachats non filtrés, il tombe malade, comme le sujet précédent, le sixième jour après l'inoculation.

Une deuxième expérience effectuée dans les mêmes conditions donne les mêmes résultats :

Ces auteurs en concluent que l'agent de la grippe, présent dans l'expectoration, est un virus filtrant.

Simultanément de nombreux expérimentateurs, à l'insu les uns des autres, s'engagent dans la même voie. Dujarric de la Rivière fit des expériences analogues et obtint un résultat positif avec le sang de grippé.

Un sujet volontaire reçoit 4 centimètres cubes de sang filtré de quatre grippés très graves (l'un d'eux est mort).

Aucune réaction locale, ni immédiate, ni tardive. Au quatrième jour, après un début assez brusque, céphalée frontale, intense et persistante, douleurs généralisées, mais particulièrement marquée dans les membres inférieurs (stibialgie) et dans les muscles de la nuque ; douleurs lombaires peu intenses ; asthénie, température autour de 38° - $38^{\circ}2$. Le cinquième jour, disparition des douleurs ; un certain degré d'asthénie persiste ; le septième jour troubles cardiaques qui ont persisté un certain temps, douleurs précordiales, irrégularité du pouls, essoufflement.

Donc ici un tableau typique encore :

Cuntha, Magalhaes et Fonseca, au Brésil, opérant dans l'ignorance complète des expériences des auteurs européens, obtinrent les mêmes résultats.

Deux singes sont inoculés par voie sous cutanée avec le sang filtré de deux malades gravement atteints, tout au début de leur infection : les deux

singes présentent une réaction intense et prolongée, avec fièvre élevée, le second meurt au bout de douze jours. Quatre singes inoculés avec du filtrat de crachats de grippés réagissent très fortement, un Ateles inoculé dans le péritoine est particulièrement atteint avec une réaction thermique nette et prolongée.

Yamanouchi, Ivashami et Sakkamie, au Japon, obtinrent des résultats semblables avec le filtrat du sang et des crachats de grippés introduits dans le rhinopharynx ou sous la peau.

Bradfort à Etaples, Bowmann et Connor à Abbeville notèrent chez le singe des résultats identiques, à la suite d'injections sous conjonctivales et filtrats de crachats. Pour tous ces expérimentateurs, d'après les résultats obtenus, l'agent de la grippe épidémique est un virus filtrant, présent dans l'expectoration et dans le sang des malades, transmissible par inoculation à la muqueuse respiratoire ou par voie sous cutanée. Beaucoup d'autres recherches analogues demeurent d'ailleurs négatives.

Pourtant l'étude expérimentale de l'influenza n'a pu être entreprise qu'à partir du moment où l'on a découvert la réceptivité des diverses espèces animales de ce virus.

Elle débute en 1931 avec les travaux de Richard E. Shope de l'Institut Rockefeller de Princeton (New-Jersey), sur l'influenza épizootique des cochons ou hog-flu qui, par ses symptômes et ses lésions, reproduit aussi exactement que possible l'influenza hu-

maine ; il est d'ailleurs à peu près certain qu'elle a été transmise au cours de la pandémie de 1918 de l'homme au cochon.

Shope démontre d'une manière irréfutable que cette influenza porcine a pour cause l'action combinée de deux facteurs, symbiotiquement unis, un bacille identique au bacille de Pfeiffer et un virus filtrant. Son grand mérite est de séparer l'un de l'autre les deux agents de cette association et d'établir leur rôle respectif. Isolé en cultures pures, purifié par une série de passages, le bacille ne se montre pas pathogène pour le cochon. Isolé par filtration, le virus provoque l'état morbide, mais sous une forme si atténuée, si douce qu'il peut passer inaperçu, c'est ce que Shope dénomme la maladie du filtrat. Il démontre non moins irréfutablement que du virus seul dépendent la contagion, l'immunité et les modifications du sérum sanguin qui l'accompagnent, bref qu'au virus seul appartient le rôle essentiel mais qu'en revanche c'est le bacille, isolément inoffensif, qui, par son association au virus, fait la gravité et le danger de la maladie. Sur cette question capitale Shope fait la lumière.

Les travaux engendrent d'autres recherches expérimentales. A Londres en 1933, au cours d'une épidémie d'influenza, trois chercheurs du National Institute for medicale Research, Smith, Andrewes et Laidlaw, avec des filtrats bactériologiquement purs, provenant de lavages du pharynx des malades, réussissent à inoculer le virus de l'influenza aux furets par instillation intra nasale et à reproduire chez ces animaux les symptômes et les lésions de la maladie humaine.

L'année suivante, les mêmes chercheurs et simultanément, à New-York, Francis qui a répété leurs expériences réussissent à transmettre aux souris le virus de l'influenza des furets et à reproduire chez les souris les symptômes et les lésions de l'influenza humaine.

De ces recherches concordantes, complétées par de nouvelles recherches de Shope qui transmet aux furets et aux souris le virus de l'influenza porcine, ressort l'enseignement que voici :

Un même virus filtrant, un même agent infra-visible, caractérisé par son affinité spécifique pour le revêtement épithélial des voies respiratoires, est la cause de l'influenza naturelle ou expérimentale de l'homme, du cochon, du furet et de la souris.

CHAPITRE IV

QUEL EST L'AGENT ETIOLOGIQUE DU RHUME BANAL ?

Les recherches expérimentales qui relient le rhume banal à l'influenza épidémique ont suivi une marche progressive et ont abouti à la nouvelle affirmation : l'agent causal du rhume banal est un virus filtrant, autrement dit un micro-organisme infravisible.

C'est au professeur Kruse, directeur de l'Institut d'hygiène de Leipzig, que sont dues en 1914, les premières recherches sur l'agent causal de cette affection si fréquente qu'on appelle communément le rhume de cerveau lorsqu'elle se limite à la muqueuse nasopharyngée et le rhume de poitrine lorsqu'elle s'étend à la muqueuse des premières voies respiratoires.

Un rhume banal de son assistant, le Docteur Hilger, lui fournit le matériel nécessaire. Il recueille sa sécrétion nasale, l'étend de quinze fois son volume de solution saline physiologique, fait passer le mélange

sur un filtre Berkefeld, s'assure par des tentatives de culture que le filtrat obtenu est bactériologiquement stérile et en instille quelques gouttes dans le nez de douze de ses collègues de l'Institut. Quatre des personnes ainsi inoculées, après une période d'incubation de un à trois jours, présentent les symptômes d'un rhume banal, éternuement, écoulement nasal... ; l'inoculation a réussi dans 33 % des cas.

A quelques semaines d'intervalle, un second rhume d'Hilger, permet à Kruse de renouveler l'expérience. Il instille la sécrétion nasale du patient diluée à 1/20 dans la solution saline physiologique, filtrée sur Berkefeld et reconnue exempte de microbes, à 36 auditeurs de son cours de bactériologie. Après une incubation de un à quatre jours, le plus souvent de deux à trois jours, 15 de ces volontaires, soit une proportion de 42 %, présentent les symptômes d'un rhume de cerveau qui chez quelques-uns devient un rhume de poitrine, 29 auditeurs du cours et 7 collègues de l'Institut qui y participent n'ont pas été inoculés ; parmi ces 31 témoins, un seul est atteint de rhume.

De ces résultats Kruse conclut : le rhume de cerveau ou de poitrine, tout au moins l'une de ses formes et peut-être la plus fréquente, a vraisemblablement pour cause un agent qui appartient au groupe des germes invisibles et filtrants, en un mot des virus. Les recherches de Kruse sont confirmées en 1916 par Foster, médecin capitaine dans l'armée des Etats-Unis qui, sur 10 soldats, inoculés à l'aide de filtrats analogues sur Berkefeld N, obtient neuf rhumes après

une incubation de huit à trente heures. Elles le sont aussi en 1923 à l'Institut Rockefeller de New-York, par Olitsky et Mc Cartney suivant la même technique.

En 1926, à l'Université Colombia et au Presbyterian Hospital de New-York, Shibley, Hanger et Dochez étudiaient méthodiquement chez 13 individus normaux la flore bactérienne du nez et du pharynx ainsi que les variations subies par cette flore au cours de périodes de cinq à neuf mois, sous l'influence des rhumes et des maux de gorge intercurrents.

Ils trouvent comme hôtes habituels des cavités nasales, le staphylocoque blanc, des microbes qu'ils appellent diphtéroïdes, chez certains individus les staphylocoques doré et citrin, parfois des cocci qui ne prennent pas le gram et des streptocoques non hémolytiques.

Les hôtes habituels du pharynx sont des cocci qui ne prennent pas le gram, des streptocoques non hémolytiques et chez certains individus, de gros cocci qui prennent le gram, le bacille de Pfeiffer, le bacille X et les microbes diphtéroïdes. Passagèrement, on y trouve le staphylocoque blanc, des streptocoques hémolytiques, les staphylocoques dorés et citrin ainsi que des pneumocoques. Dans les cultures faites au début des rhumes, aucune bactérie ne prédomine au point qu'on puisse lui attribuer un rôle causal. Au contraire, la flore bactérienne se montre souvent plus pauvre que d'habitude. C'est à la fin des rhumes qu'on voit habituellement prédominer certains microorganismes tels que le staphylocoque doré, le bacille de

Pfeiffer et les streptocoques hémolytiques, ces derniers tout particulièrement dans les infections du pharynx.

En 1929, Dochez, Shibley et Mills étudient par comparaison la flore bactérienne des premières voies respiratoires chez un groupe de jeunes chimpanzés de 3 ans, soigneusement isolés et préservés, autant qu'il est possible, de toute infection de provenance humaine. Cette flore de chimpanzés à l'état de santé ressemble étonnamment à celle de l'homme. Au cours de ces recherches, quelques-uns des animaux sont spontanément atteints de rhume ; par ses symptômes et son évolution leur rhume ne se distingue en rien du rhume humain ; un de ses traits les plus frappants est l'accroissement en nombre et en étendue des bactéries déjà présentes. Enfin les trois auteurs, avec les plus rigoureuses précautions, réalisent la transmission expérimentale du rhume de l'homme au chimpanzé, par instillations intra nasale de filtrats sur Berkefeld N de lavages naso-pharyngiens de provenance humaine. Sur les 7 premiers animaux ainsi inoculés, après une incubation de trente six heures environ, trois présentent un état morbide absolument semblable au rhume banal des humains ; deux autres ont une indisposition mal déterminée, deux enfin ne réagissent pas ; ultérieurement les auteurs provoquent ainsi 4 autres rhumes. A noter que dans les filtrats des cas positifs la culture anaérobie révèle un petit bacille, d'un type décrit en 1922 par Olitsky et Gates, qui ne prend pas le gram.

Après des essais sur le singe qu'ils abandonnèrent, Olitsky et Gates expérimentèrent sur le lapin et le cobaye en introduisant dans la trachée, soit par cathétérisme, soit par la trachéotomie des produits de lavage de la muqueuse rhino-pharyngée.

Négative, avec des produits témoins, l'inoculation ainsi comprise, reproduit chez ces animaux une infection d'une durée de trois jours, se traduisant notamment par des lésions d'œdème pulmonaire hémorragique, elle se montra encore négative quand les sécrétions étaient prélevées au delà de trente-six heures après le début de l'infection. De plus l'injection répétée en série, d'animal à animal, en partant des poumons reproduisait invariablement les mêmes phénomènes. Les auteurs s'attachèrent à l'isolement, à la culture et à la mise en évidence du germe spécifique. Pour les cultures, ils utilisèrent le milieu de Noguchi modifié, liquide d'ascite additionné de rein frais placé dans un tampon de vaseline solide.

La présence du bacille dans les cultures des filtrats est donc démontrée. D'ailleurs, au cours d'instillations intra nasales de contrôle avec des lavages nasopharyngés provenant d'hommes absolument sains et qui ne provoquent chez les chimpanzés aucune réaction morbide, on trouve ce même bacille dans 75 % des filtrats, ce qui accroît les présomptions en faveur d'un virus comme agent causal des rhumes.

En 1930, Shibley, Mills et Dochez reproduisent sur des sujets humains volontaires, les recherches faites sur les chimpanzés et, avec la même technique ob-

tiennent 4 fois sur 9 expériences la transmission du rhume d'homme à homme. Les filtrats sur Berkefeld V et N des lavages naso-pharyngés qu'ils emploient contiennent les minimas bactéries anaérobies décrites par Olitsky et Gates. Pour résoudre la question de ces bactéries, Long et Doull à Baltimore reprennent les expériences précédentes sur des jeunes filles volontaires, soigneusement isolées et divisées en deux groupes auxquels on inocule par voie nasale les filtrats des lavages naso-pharyngiens de sujets atteints de rhume. Une moitié de ces filtrats inoculée au premier groupe contient les minimas anaérobies en question, tandis que l'autre moitié inoculée au second groupe, après une filtration plus parfaite, est exempte de tout micro-organisme. On n'observe aucune différence appréciable entre les rhumes provoqués dans les deux groupes de jeunes filles.

Ces données confirment celles de Kruse, de Foster, d'Olitsky et Mc Cartney, de Shibley et de ses collaborateurs ; elles permettent l'affirmation :

L'agent causal du rhume banal est un virus filtrant, autrement dit un micro organisme infravisible.

Cette notion mise hors de doute ne tarde pas à être complétée par la culture in vitro du virus.

CHAPITRE V

CULTURE DU VIRUS DU RHUME BANAL

Le virus du rhume banal est artificiellement cultivable « in vitro » sur milieu de cellules vivantes. Il s'y multiplie sans perdre ses propriétés pathogènes et peut, après de nombreux transferts sur milieux neufs, reproduire la maladie par instillation intra nasale.

En 1931, Dochez, Mills et Kneeland transmettent de nouveau le virus filtrant du rhume banal d'homme à homme. Ils constatent que ce virus maintenu à la glacière en condition anaérobie survit au moins huit jours sans perdre ses propriétés pathogènes. Si les lavages naso-pharyngiens sont congelés et desséchés dans le vide, le virus conserve son activité pendant quatre mois au moins.

Puis ils s'efforcent de cultiver ce virus in vitro comme déjà Foster l'a tenté en 1916 et en 1917.

La méthode qu'ils emploient est celle qu'ont décrite H. Maitland et M. Maitland en 1928, Li et Rivers en 1930, la culture sur tissu d'embryon de poulet haché

et additionné de solution de tyrode, avec maintien à l'étude à 37° c. et transfert sur milieu neuf tous les quatre jours environ.

Par inoculation intra-nasale d'une petite quantité des cultures du 3^e, du 6^e, du 10^e, du 12^e et du 15^e transfert, ils provoquent l'apparition d'un rhume d'abord sur un chimpanzé, puis sur nombre des volontaires humains soumis à cette épreuve. Au cours des transferts successifs, le virus originel est progressivement dilué ; au 15^e transfert, il date de soixante-quatorze jours et le degré de la dilution est de l'ordre du quadrillion. Elle n'en produit pas moins deux rhumes sévères. C'est la preuve certaine que sur le milieu de culture choisi, le virus originel n'a pas seulement survécu mais qu'il s'est multiplié.

Dans leurs recherches ultérieures, sur 8 essais de culture artificielle du virus, ils ont 7 succès. Ils constatent que les cultures conservent au mieux leur activité pathogène quand les transferts sur milieux nouveaux ont lieu à intervalles rapprochés de deux à trois jours. Elles peuvent conserver cette activité pendant des mois, mais la perdent cependant si la culture est prolongée trop longtemps. Ils constatent aussi qu'une culture retirée de l'étuve devient rapidement inactive, qu'elle soit conservée à la glacière sous vaseline ou qu'elle soit congelée et desséchée dans le vide.

CHAPITRE VI

IDENTITE ENTRE LE VIRUS DU RHUME BANAL ET LE VIRUS DE L'INFLUENCE INTERPANDEMIQUE

Dans l'intervalle des épidémies mondiales d'influenza, telles que celles de 1889 et 1918, on observa de petites épidémies localisées à une ville, à une caserne, à une maison, à une famille et caractérisée par la prédominance des troubles généraux, élévation de température, prostration, douleurs; sur les troubles locaux en même temps que par l'intensité ou même la gravité de ces derniers. C'est à des malades présentant tous les symptômes de cette influenza interpanémique que, dès 1930, Dochez, Mills et Kneeland empruntent les filtrats des lavages naso-pharyngiens qu'ils instillent, par voie nasale, d'abord à 8 chimpanzés, puis à 2 volontaires. Les chimpanzés, tous immunisés par un rhume récent, ne présentent aucune réaction. Par contre, l'un des volontaires réa-

git mais offre seulement les symptômes d'un rhume banal.

Ces auteurs, en 1932, cultivent in vitro, sur cellules vivantes d'embryon de poulet, le virus de l'influenza interpandémique, comme ils ont cultivé le virus du rhume banal, exactement suivant la même technique. Avec ce virus de culture au 19^e, au 57^e, au 65^e, au 80^e, et au 83^e transfert, ils obtiennent, chez des volontaires toute une série de succès, le plus souvent sous la forme d'un simple rhume, mais dans plusieurs cas avec accompagnement de quelques-unes des réactions qui caractérisent l'influenza.

Cette première souche virulente, cultivée jusqu'en 1933 passe par trois périodes. Dans la première, elle provoque des rhumes sévères, dans la seconde, elle ne produit que peu ou pas de symptômes ; dans la troisième les rhumes qu'elle provoque s'accompagnent de symptômes généraux et d'une fièvre jusqu'alors inobservée.

Deux volontaires inoculés avec le virus de culture du 19^e transfert ont un rhume sévère. L'immunité qu'il leur donne est de courte durée puisque réinoculés trois semaines plus tard avec le même virus, à son 26^e transfert, ils ont encore un rhume, mais de sévérité moindre.

Au cours des années 1933, 1934 et 1935, les auteurs obtiennent et cultivent in vitro, sur tissu vivant, quatre nouvelles souches de virus d'influenza. Au total, ils inoculent avec succès 39 volontaires en provoquant les symptômes tantôt d'un rhume banal, tantôt d'un

rhume plus ou moins sévère. Un seul, parmi eux, présente au grand complet les troubles généraux de l'influenza la plus typique. Ce volontaire est inoculé en même temps que deux autres avec le virus de culture de la souche isolée en 1934, à son 18^e transfert. Les compagnons réagissent tout autrement que lui : l'un a seulement un rhume sévère, l'autre n'a même qu'un rhume léger.

L'expérimentation se comporte d'ailleurs exactement comme le font les épidémies naturelles où les atteintes individuelles, s'échelonnent depuis le simple rhume jusqu'au tableau le plus sévère de l'influenza cliniquement typique. C'est ce qu'on observe en particulier dans les petites sociétés du Far Nord, pour ainsi dire isolés du monde, quand l'arrivée d'un seul individu atteint d'influenza y introduit cette maladie.

Il convient ici d'insister sur la rigoureuse sélection à laquelle sont soumis les volontaires employés à ces recherches. Ils doivent être exempts de toute lésion organique et n'avoir présenté depuis au moins six semaines aucun symptôme d'infection des voies respiratoires. Des cultures préliminaires de la flore bactérienne de leur nez et de leur gorge, des inoculations de leur salive aux souris permettent d'exclure tous les porteurs de pneumocoques des types I, II et III ou de streptocoques hémolytiques.

Ainsi le virus de l'influenza qui leur est inoculé à l'état pur, ne trouve, dans leur pharynx, que des microbes faiblement pathogènes, à peu près incapables

d'aggraver son action. L'étude expérimentale de l'influenza porcine est la clé qui donne l'explication des résultats précédents.

CHAPITRE VII

LES INFLUENZAS EPIZOOTIQUES

a) L'influenza épizootique des cochons ou « Hog flu » est identique à l'influenza humaine par ses symptômes et ses lésions. La transmission accidentelle de l'influenza du cochon à l'homme et inversement la transmission expérimentale de l'influenza de l'homme au cochon montrent qu'il s'agit d'une seule et même maladie.

L'étude expérimentale de l'influenza porcine tire son importance de cette unité. Depuis 1931 Richard E. Shope lui consacre ses efforts. Voici les conclusions de ses recherches : la maladie produite par contagion ou par inoculation intra-nasal du matériel infectieux reconnaît pour cause l'action de deux facteurs intimement associés, un virus filtrant et un bacille identique au bacille de Pfeiffer de l'influenza humaine.

Isolé en cultures pures, ce bacille ne se montre pas pathogène. Isolé par filtration, le virus provoque un

état morbide si atténué et si bénin qu'il peut passer inaperçu. Shope l'appelle la maladie du filtrat. Cependant, c'est du virus seul que dépendent l'infection, la contagion, l'immunité et les modifications concomitantes du sérum sanguin ; bref, c'est au virus seul qu'appartient le rôle essentiel. En revanche, c'est le bacille, isolément inoffensif qui, par son association au virus, fait la gravité des symptômes et le danger mortel de la maladie.

b) *Le virus de l'influenza humaine est expérimentalement transmissible, non seulement aux chimpanzés et aux cochons, mais aux furets et aux souris.*

C'est en Angleterre qu'en 1933, Smith, Andrewes et Laidlaw, du National Institut for medical Research, transmettent expérimentalement par voie intranasale, d'abord aux furets, puis de ces animaux aux souris, le virus de l'influenza humaine ; ils leur transmettent aussi celui de l'influenza porcine. Les résultats qu'ils obtiennent sont confirmés et complétés aux Etats-Unis par les recherches de Francis et Magill, de l'Institut Rockefeller de New-York, ainsi que par celles de Shope.

Francis et Magill aux Etats-Unis, Smith en Angleterre, réussissent simultanément à cultiver *in vitro* le virus de l'influenza humaine, soit sur cellules vivantes d'embryon de poulet, soit sur la membrane chorio-allantoïde de l'œuf de poule en développement ; après une série de transferts sur milieux nouveaux et par conséquent de dilutions, ce virus de culture se mon-

tre aussi pathogène chez les furets et les souris que le virus frais ; c'est la preuve certaine qu'il ne s'est pas seulement conservé mais multiplié.

On trouve ainsi à l'origine des épidémies d'influenza humaine, des épizooties d'influenza porcine, de l'influenza expérimentale des furets et des souris, un même virus, un même agent infravisible, caractérisé au point de vue pathogénique par son affinité spécifique pour le revêtement épithélial de l'arbre respiratoire. Toutefois, l'influenza des furets et des souris se distingue essentiellement par le fait que le virus seul, sans association de bactéries visibles, suffit à la production des symptômes et des lésions caractéristiques, spécialement des lésions pneumoniques, mortelles chez les souris.

Pour être unique, le virus qui cause l'influenza de l'homme, du cochon, du furet et de la souris, n'en présente pas moins, d'une espèce à l'autre, chez les différents individus de chacune d'elles et en diverses circonstances, des variations dans ses propriétés pathogènes et sérologiques.

CHAPITRE VIII

LA NOTION D'IMMUNITÉ

L'homme et les animaux guéris d'une atteinte d'influenza acquièrent une immunité temporaire contre une atteinte nouvelle. L'immunité temporaire conférée à l'homme par une atteinte d'influenza est un fait d'observation, M. Jolttain en a rapporté plusieurs exemples probants :

En janvier 1918, tous les Indochinois qui travaillent, à Salins, aux coupes de bois, sont atteints d'une influenza bénigne évoluant en trois jours sans complications ; pas un soldat du camp n'y échappe, tandis que, grâce aux mesures prises pour empêcher toute communication entre le camp et la ville, la population civile n'est pas atteinte. En octobre, tous les habitants de Salins sont successivement atteints d'influenza et les complications pulmonaires graves sont nombreuses. On emploie les Indochinois comme infirmiers et aucun n'est malade.

En octobre 1934, dans une usine où travaillent plus de 1.200 ouvriers, une centaine, atteints d'influenza, doivent interrompre leur travail pendant quelques jours.

En février 1935, on observe dans la même usine 600 cas d'influenza plus sérieux ; aucun des ouvriers atteints en octobre n'est malade.

L'expérimentation sur les animaux confirment ces observations cliniques.

Shope, dès le début de ses recherches sur l'influenza porcine, constate que les cochons, guéris d'une infection expérimentale, sont immunisés contre une tentative de réinfection. Puis il démontre que des deux facteurs étiologiques virus et bacille, dont l'association est indispensable à la production du hog flu typique, le virus seul entre en jeu dans cette immunisation puisqu'une atteinte presque inapparente de la douce maladie du filtrat confère aux animaux l'immunité tout comme l'atteinte la plus sévère du hog flu typique. Il n'indique pas la durée de cette immunité.

Smith, Andrewes et Laidlaw observent que les furets guéris de l'influenza de provenance humaine sont immunisés pendant trois mois au moins contre une tentative de réinfection, puis leur immunité s'atténue lentement. Shope, dans ses recherches sur la transmission du virus de l'influenza porcine aux souris, observe que les rares survivantes sont immunisées pendant un mois au moins contre une tentative de réinfection.

CHAPITRE IX

RECHERCHES DU POUVOIR NEUTRALISANT DANS LE SÉRUM

Shope, en 1931, dans son étude expérimentale de l'influenza porcine, découvre le pouvoir neutralisant ou antivirulent du sérum des animaux guéris. Un cochon neuf peut recevoir impunément, par voie nasale, un mélange de quelques centimètres cubes de ce sérum avec une suspension virulente nettement pathogène pour l'animal de contrôle ; il ne manifeste pas le moindre symptôme morbide et d'ailleurs n'acquiert pas l'immunité.

Shope démontre que ce pouvoir neutralisant du sérum est provoqué aussi bien par la maladie du filtrat que par la plus sévère atteinte du hog flu typique, elle est donc due au virus seul.

Dans l'influenza expérimentale des furets de provenance humaine, Smith, Andrewes et Laidlaw trouvent, à l'exemple de Shope, que le virus de cette maladie est neutralisé par le sérum des animaux guéris.

Ils trouvent, en outre, que ce même virus est neutralisé aussi par le sérum des sujets humains convalescents d'influenza. Ils trouvent même que le sérum de la grande majorité des humains contient des anticorps capables de neutraliser ce virus à des degrés divers.

Comme ils le font ressortir, les furets guéris, mais dont, avec le temps, l'immunité s'atténue au point de les rendre sensibles à une réinfection par voie nasale, ont encore un sérum plus ou moins antivirulent. L'immunité acquise par une atteinte d'influenza et le pouvoir neutralisant du sérum qui l'accompagne sont deux phénomènes connexes, mais dont l'évolution n'est pas parallèle. Le sérum d'un sujet immunisé contre deux variétés différentes de virus peut neutraliser l'une de ces variétés et non l'autre. Par exemple, le furet guéri d'une infection par le virus humain ou par le virus porcin est immunisé contre les deux ; cependant son sérum neutralise régulièrement celui des deux virus, dit homologue, qui l'a infecté, tandis qu'il neutralise l'autre, dit hétérologue, que d'une manière inconstante ou imparfaite.

La connaissance de ces faits d'observation permet de chercher pour un sérum donné, par l'étude de son effet sur les divers virus employés à l'infection de la souris, la variété contre laquelle il contient des anticorps et de déterminer ainsi rétrospectivement quelle variété fut la cause de l'infection originelle. Cette méthode d'investigation a été appliquée, des deux côtés de l'Atlantique, à l'étude des sérums d'un

grand nombre de sujets humains bien portants et de tout âge. Sans entrer dans le détail fort intéressant des résultats obtenus, voici comment on peut très brièvement les résumer.

La variété humaine du virus de l'influenza actuellement connu est celle des diverses souches successivement recueillies au cours des épidémies anglaises de 1933, 1934 et 1935 par Andrewes, Laidlaw et Smith, ainsi que des diverses souches recueillies depuis 1934, au cours des épidémies américaines de Porto-Rico, New-York, Philadelphie et de l'Alaska, par Francis et Magill.

L'étude du pouvoir neutralisant des sérums humains a porté soit sur des malades atteints d'influenza, soit sur des sujets bien portants de tout âge. Entre les données anglaises et américaines, il existe un accord si étroit qu'on peut les réunir.

Chez les malades atteints d'influenza, il est démontré que le sérum, même dépourvu de tout pouvoir neutralisant sur le virus humain à la période aiguë de la maladie, acquiert ce pouvoir dès le début de la convalescence et le conserve au moins six à huit mois. Il n'y a d'ailleurs pas de rapport entre le degré de sévérité de la maladie et celui du pouvoir neutralisant du sérum. C'est une raison de penser que la présence, en plus ou moins grande quantité, d'anticorps neutralisants dans le sérum d'un sujet bien portant témoigne d'une ou plusieurs atteintes antérieures du même mal sous ses formes diverses, simple rhume ou influenza.

La proportion des sujets bien portants dont le sérum se montre plus ou moins neutralisant varie avec l'âge. Chez les nouveaux-nés, jusqu'à un mois, cette proportion est la même que chez les adultes : c'est au passage des anticorps du sang maternel à travers le placenta que leur sang doit temporairement son pouvoir neutralisant.

Après le premier mois de la vie, la proportion des sérums qui neutralisent le virus de l'influenza tombe brusquement et demeure très faible au cours de la première année. De 1 à 5 ans, elle s'élève progressivement jusqu'à la moitié au moins des sérums examinés. Plus tard elle s'élève encore au point que, de 20 à 40 ans, elle atteint 90 % des sérums examinés, puis, au delà, elle s'abaisse.

Ayant étudié le pouvoir antiviral du sérum sanguin humain et du sérum des petits animaux, certains auteurs ont expérimenté, sur les animaux réfractaires à l'inoculation intra-nasale, du virus de l'influenza.

Laidlaw, Smith, Andrewes ont constaté que, à la suite d'injections répétées de ce virus sous la peau, des animaux tels que le lapin, le cheval, avaient dans leur sérum un pouvoir neutralisant ou antivirulent très prononcé. Ces recherches expérimentales ont une importance capitale et forment la base scientifique sur laquelle s'élèvera la sérumthérapie de l'influenza.

De toute cette série de travaux qui ont été exposés, on peut tirer les principes suivants :

Le rhume banal et l'influenza épidémique ne semblent pas des entités morbides nettement distinctes.

La cause qui les produit est un même agent infravissible, un même virus.

Ce virus, agissant seul, ne provoque chez l'homme qu'un léger et inoffensif état morbide, un simple rhume.

C'est l'association à ce virus d'une ou de plusieurs bactéries visibles, parmi lesquelles le bacille de Pfeiffer joue un rôle capital, qui, en transformant cet état morbide, en fait la gravité et le danger.

CHAPITRE X

ROLES RESPECTIFS DE L'ULTRA VIRUS ET DES BACILLES ASSOCIES

Le rôle respectif du bacille de Pfeiffer et du virus spécifique dans l'influenza humaine est expérimentalement étudié. L'enseignement fondamental qui résulte des travaux est le suivant : Quand le virus de l'influenza entre seul en jeu, son action pathogène sur l'homme et les animaux est différente suivant les espèces.

Ainsi, c'est seulement chez l'homme que le bacille de Pfeiffer est un facteur important dont l'association au virus spécifique fait la gravité et le danger de la maladie. Il importait d'étudier à nouveau l'action pathogène de ce bacille chez l'homme.

Ce fut en 1936, à Léninegrad, l'œuvre de Smorodintseff, Drobysheveskaya et Shishkina. De leurs travaux, il résulte que le virus de l'influenza humaine à l'état d'isolement, virus frais ou virus de culture, inoculé

à l'homme sain par voie intra-nasale, produit seulement, sauf exception rare, un état morbide inoffensif et de courte durée que rien ne distingue des diverses formes du rhume banal. Le virus n'en est pas moins le facteur essentiel de l'influenza, son agent causal, celui dont dépendent son extraordinaire facilité de transmission, sa prodigieuse rapidité de diffusion.

Inversement, l'inhalation de bacille de Pfeiffer par l'homme sain produit un état morbide, également, il est vrai, inoffensif et de courte durée, mais nullement contagieux et dont la symptomatologie se rapproche davantage de celle de l'influenza épidémique.

En fait, l'influenza épidémique est due à la symbiose de deux micro-organismes de dimensions très différentes, l'un invisible aux plus puissants microscopes en raison de son extrême petitesse; cultivable cependant sur un milieu de cellules vivantes remarquablement transmissible à quelque distance par l'air expiré et surtout par l'air projeté dans l'éternuement et la toux ; l'autre assez facilement visible et cultivable sur les milieux usuels additionnés de sang, présent à l'état de saprophyte sur la muqueuse des premières voies respiratoires chez un certain nombre de personnes, difficilement transmissible au voisinage et doué, sous l'influence de diverses conditions, de propriétés pathogènes extraordinairement variables, souvent très nocives.

La gravité et les dangers de l'influenza épidémique proviennent non pas de l'agent causal, du virus spécifique, mais du bacille de Pfeiffer, avec lequel il vit

en symbiose ; de l'intoxication par les toxines de ce bacille, de sa prolifération à la surface de la muqueuse des voies respiratoires, de sa propagation jusque dans les plus fines ramifications bronchiques et des pneumonies lobulaires qui en sont la conséquence, parfois même de son passage dans la circulation sanguine et de ses métastases en divers organes.

D'autres microbes saprophytes plus fréquents des premières voies, pneumocoques, streptocoques, peuvent d'ailleurs associer leur action pathogène à celle du bacille de Pfeiffer.

L'importance pratique de ces notions n'est pas moindre que leur importance scientifique. La vaccination et la sérumthérapie contre l'influenza épidémique en dépendent.

CHAPITRE XI

LES ETUDES DERNIERES SUR L'INFLUENZA EPIDEMIQUE LA SERUMTHERAPIE ANTIGRIPPALE

Le traitement de l'influenza épidémique et des complications pulmonaires qui en font la gravité s'est bornée, jusqu'ici, le plus souvent à l'emploi de médications purement symptomatiques et par conséquent peu efficaces. Il existe cependant un traitement spécifique de cette maladie, c'est la sérumthérapie.

La sérumthérapie antigrippale comprend deux procédés, l'un a été mis en œuvre pour la première fois au cours de la pandémie mondiale de 1918, c'est l'emploi du sérum de convalescents. Ce premier procédé a donné d'excellents résultats, il est très vraisemblablement le meilleur, mais la généralisation de son usage se heurte à divers obstacles dont le principal est la difficulté d'en obtenir les grandes quantités qui seraient nécessaires en cas d'épidémie.

Le second procédé est né des recherches expérimentales des dernières années.

Travaux anglais.

En 1913, Laidlaw, Smith et Andrewes réussissent à transmettre l'influenza aux furets, puis de ceux-ci aux souris, à l'aide de filtrats bactériologiquement stérile, provenant des lavages du pharynx des malades.

Ils démontrent la naissance d'anticorps, capables de neutraliser *in vitro* le virus de la maladie.

En vue du traitement de l'influenza épidémique, les auteurs s'efforcent d'obtenir chez le cheval, un sérum doué des mêmes propriétés antivirulentes.

Ils constatent tout d'abord que le cheval, après injection du virus dans les nasaux ou dans la trachée, ne présente aucun signe d'infection.

Un cheval reçoit alors pendant plusieurs mois, à intervalles d'une semaine, des suspensions du virus de furet d'origine humaine à la dose de 15 cc. par injection. Le pouvoir antivirulent de son sérum est d'abord étudié *in vitro*.

Le pouvoir antivirulent est démontré chez le furet, la souris par instillation intra-nasale d'un mélange de virus et de sérum antivirulent de cheval, puis par injection intra-péritonéale chez la souris.

Les expériences témoignent de l'efficacité du sérum concentré sur l'évolution de la maladie, le degré d'intensité des symptômes. Les auteurs en concluent que leurs résultats suggèrent la possibilité d'obtenir sur les chevaux un sérum thérapeutique d'une efficacité égale à celle du sérum de convalescents étudié par Mac Guire et Redden.

Travaux français.

Dujarric de la Rivière étudie la transmission du virus au furet et à la souris et ses résultats confirment les recherches anglaises.

Puis, cherchant le pouvoir neutralisant des sérums, il nous montre que chacune des sources françaises de virus grippal préparées par lui, est neutralisée par le sérum des furets convalescents, mais par le sérum des furets atteints d'une infection par une autre souche, en particulier, des souches anglaises.

Bref, Dujarric de la Rivière met en lumière l'identité de souches de virus grippal de provenances diverses.

Les expériences doivent aboutir à la mise en valeur d'un sérum neutralisant le virus de l'influenza humaine. Mais le grand danger étant les complications pulmonaires, que celles-ci sont d'origine microbienne et principalement du bacille de Pfeiffer « microbe de sortie », il est capital, semble-t-il de mettre en évidence un sérum au pouvoir neutralisant tout à la fois contre le virus spécifique de l'influenza et contre le bacille de Pfeiffer.

CONCLUSIONS

I. — Il semble qu'il existe une parenté clinique entre le rhume banal et l'influenza épidémique.

II. — Les symptômes, les lésions anatomo-pathologiques, l'évolution, le pronostic des deux affections peuvent être différents, il n'en reste pas moins que l'agent étiologique semble être dans les deux cas un même ultra-virus.

III. — Agissant seul, ce virus ne provoquera chez l'homme que le rhume simple dont l'état morbide est favorisé par des conditions atmosphériques, des sous-résistances de terrain.

IV. — L'association à ce virus d'espèces saprophytes ou non, de bacilles visibles et connus, transforme le simple rhume en influenza épidémique.

V. — Il semble que parmi ces bactéries ce soit le bacille de Pfeiffer qui joue un rôle prépondérant.

VI. — La gravité de l'atteinte est en fonction des variations du pouvoir pathogène du virus d'une part, des bactéries associées d'autre part, et en dernier lieu

de l'état de résistance du terrain et des possibilités de l'organisme de neutraliser ou phagocyter les éléments virulents.

VII. — Les atteintes antérieures peuvent augmenter ou diminuer ce pouvoir antivirulent ou neutralisant du sang des malades.

VIII. — Il semble qu'en partant de ces connaissances, la conception d'un sérum spécifique antigrippal puisse désormais être considéré comme possible.

Vu : *Le Doyen*

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

A. BAUDOUIN.

Vu : *Le Président*

BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREWES. — Influenza, quatre années de progrès (*The British Medical-Journal*, 11 septembre 1937, p. 513).
- ANTOINE BECLÈRE. — Influenza. Revue générale III. — Rhume banal. Influenza épidémique (*La Presse Médicale*, n° 44, 2 juin 1937).
- Revue générale de sérumthérapie antigrippale (*Presse Médicale*, n° 75, 17 septembre 1935, page 1385).
- BEÜTLER. — Observations sur la grippe de la fin du début de cette année (*Medizinische Klinik*, 17 septembre 1937, page 1272).
- D. CAZAUX. — La grippe.
- Jean BUSBAUM. — Quelques considérations sur la grippe (*Vie et Santé*, n° 5, mai 1938).
- M. LEVADITI. — Les ultra virus dans les maladies humaines.
- OXENIUS. — Considérations sur la grippe (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 9 avril 1937, p. 600).
- RIMPAU. — Problème de la grippe (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 5 novembre 1937, p. 1761).
- SACQUÉPÉE et DOPTER. — Précis de bactériologie.

H. MEBERUTH. — Formes rares de la grippe abdominale
(*Deutsche Zeitschrift für chir.*, t. 250, fasc. 2-3,
avril 1938. — *Journ. de chir.*, t. 52, n° 5, novembre
1938, p. 69).

X... — Grippe (statistiques). Rapport épidémiologique,
S. D. N., n° 6, 1938.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
